



Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National
Agency for Medicines, Finland



6 | 2006

hilar papers at core.ac.uk



Rauhallista Joulua ja Onnellista Uutta Vuotta 2007

God Jul och Gott Nytt År 2007

Season's Greetings and Best Wishes for the New Year 2007

TABU 6.2006

14. vuosikerta
14 årgången
14th Annual volume

På svenska		
Ledare	34	Läkemedelsinnovationer – vilket är det rätta priset? Hannes Wahlroos
	35	Läkemedelsinnovation – vad handlar det egentligen om? Anna Karjalainen
	38	Aspirinresistens Eero Mervaala
Om biverkningar	40	Warfarin-patienter bör undvika mikonazolgel Annikka Kalliokoski
Om medicintekniska produkter	41	Implantatregistret producerar information om endoproteskirurgin i Finland Pekka Rantanen
Om läkemedel för djur	42	Biverkningar gällande vanliga läkemedel för djur Irmeli Happonen
In English		
Editorial	46	Pharmaceutical innovations – but how much should we pay for them? Hannes Wahlroos
	47	Pharmaceutical innovation – what's it all about? Anna Karjalainen

Läkemedelsinnovationer – vilket är det rätta priset?

Då apotekspraktikanten **Friedrich Wilhelm Adam Sertürner** (1783–1841) år 1806 blev den första att rapportera att han isolerat ett icke-vattenlösligt, kristallint ämne ur opium talade man inte ännu om innovation. Ändå var det utan tvekan en innovativ handling att isolera ämnet som han år 1817 gav namnet morfin (efter drömmarnas gud Morpheus i den grekiska mytologin). Morfin har alltid varit värt sitt pris.

I bedömningen av läkemedels pris gömmer sig ett av de största problemen i dagens läkemedelspolitik. Hur ska man identifiera en verklig uppfinning så att man kan veta vad det är rimligt att betala för den? Nyligen har det framförts att “det enda riktiga slutresultatet av en lyckad innovationsprocess är en produkt eller tjänst som säljer som smör”.¹ Men det räcker inte som definition på en läkemedelsinnovation.

Inom läkemedelsbranschen har begreppen innovation och innovativitet använts rätt vagt under de senaste decennierna. Av de nästan 50 nya läkemedelssubstanser som årligen lanseras på den globala marknaden bedöms bara några få utgöra verkliga genombrott eller innovationer. Såsom **Anna Karjalainen** framför i en artikel i denna tidning kan inflationen i begreppet läkemedelsinnovation påverkas av skillnader i perspektiv. Det är rätt naturligt att samhällets bedömning (ofta betalarens perspektiv) avviker från läkemedelsindustrins (utvecklarens), forskarens (vetenskapens) eller läkarens och patientens (användarens) perspektiv.

Det har konstaterats att USA har övertagit Europas position som producent av läkemedelsuppfinningar. EU har redan i cirka ett decennium letat efter metoder för att återställa den europeiska läkemedelsforskningens och läkemedelsindustrins konkurrenskraft. Exempel är bland annat lagstiftningen om särlekemedel och pediatrika läkemedel. Patentbestämmelser, påskyndade tillståndprocesser, perioder av ensamrätt till försäljning och ökande offentligt stöd för forskningen är metoder som man hoppas ska öka tillkomsten av läkemedelsinnovationer och stärka läkemedelsindustrins konkurrenskraft.

Prissättningen av läkemedel och systemen för läkemedelsersättning har utvecklats till särskilda problem i

Europa. De nationella hälsovårdssystemen och finansieringen av dem, t.ex. socialförsäkringen (liksom läkemedelsersättningarna), faller inom den nationella suveräniteten. Det är svårt att främja konkurrenskraften och innovativiteten på det europeiska planet om man inte kan komma överens om enhetliga läkemedelspriser och en enhetlig ersättningspolitik. Det är nämligen i praktiken ett faktum att ett läkemedel inte finns på marknaden och är i bruk förrän det har godkänts i ersättningssystemet.

Innan man kan besluta om ett läkemedels ersättningsbara pris borde man veta vad dess terapeutiska värde är i förhållande till befintlig läkemedelsterapi. Inom Europeiska kommissionens projekt *Pharmaceutical Forum* försöker man som bäst utreda begreppen relativ effekt och terapeutiskt mervärde. Man borde komma överens om metoder med vilka betalaren och användaren kan få klarhet om graden av innovation hos ett nytt läkemedel. Förhoppningsvis kan man inom EU göra framsteg i dessa frågor. Det vore till fördel för såväl samhället som patienterna och läkemedelsindustrin.

Samtidigt kunde man nå samförstånd om hur de verkliga läkemedelsinnovationerna ska skiljas från den stora massan av mindre värdefulla läkemedelsnyheter. Utvecklade samhällen är beredda att betala också för dyrare läkemedelsbehandling om det med tillräcklig säkerhet kan visas att den ger terapeutiskt mervärde för rätt patientgrupp. Många nya läkemedel är under utveckling och en del av dem förtjänar säkert att kallas innovationer.

Med morfinet som Sertürner isolerade gick det som det ofta går med innovationer. Det behövdes ytterligare en innovation för att öppna vägen för en omfattande användning av morfin för smärtlindring. Denna uppfinning var sprutan och den ihåliga injektionsnålen som togs i bruk på 1850-talet. Sertürner fick inte själv uppleva denna framgång och fick inte enligt sin egen uppfattning tillräcklig erkänsla för sin uppfinning.

¹ Ruonala J: Yritykset innovoivat, eivät kansakunnat. *Presso* 27.10.2006.

Anna Karjalainen

Planering av läkemedelsförsörjningen

Läkemedelsverket

Läkemedelsinnovation – vad handlar det egentligen om?

Situationen inom läkemedelsutvecklingen har redan länge följts med en viss oro. Under de senaste åren har bara några få s.k. genombrottsläkemedel kommit ut på marknaden (1) och läkemedelsindustrin anklagas för att göra pengar på små modifieringar av gamla läkemedelspreparat. Paradoxalt nog förefaller innovativiteten ha minskat i takt med att satsningarna på forskning och produktutveckling har ökat. Trots att investeringarna i forskning och produktutveckling har ökat har antalet nya läkemedel, klassificerade som innovativa, som kommit ut på marknaden under åren 1990–2004 hållits på en jämn nivå (ca 20 läkemedel årligen) (2, 3).

Läkemedelsindustrin är en betydande aktör inom den europeiska ekonomiska politiken och dess stagnation i jämförelse med USA och de allt mer framträdande asiatiska staterna har inte gått de politiska organen förbi. I och med Lissabon-strategin (4) har stödet för europeisk innovativitet och konkurrenskraft intagit en central position inom EU-politiken. Även om den politiska viljan är tillräcklig är det svårt att prioritera uppmuntran till innovativitet i de medlemsländer som kämpar med kostnadskriser inom hälsovården. Det förefaller som om en förutsättning för att man ska kunna stöda innovationer utan att det leder till oöverkomliga ekonomiska problem är att man lyckas skilja de verkliga innovationerna från den stora skaran av små modifieringar. Att bestämma graden av innovativitet hos ett läkemedelspreparat är emellertid problematiskt.

Läkemedelsinnovation

Definitionen på en läkemedelsinnovation varierar ofta enligt bedömarens utgångspunkter (5). Läkemedelsinnovationer är inte bara genombrottsläkemedel som utvecklats för en allvarlig sjukdom utan också förbättringar av preparat som länge funnits på marknaden kan anses vara sådana. Även tekniska framsteg som leder till alldeles nya produkter, till minskade vårdkostnader eller till att ett läkemedels terapeutiska värde höjs kan enligt någon definition anses vara innovationer (6). I princip är det just svårigheterna i att definiera vad läkemedelsinnovation är som utgör problemets kärna: klassificeringen av ett nytt läkemedel som en innovation garanterar ett högt pris och ökar läkemedelsindustrins vinstmarginal. Det är dock skäl att fästa uppmärksamhet vid att definitionen bör vara exakt. Bara på det sättet kan kostnaderna för läkemedel hållas inom kontroll och satsningarna styras till terapier som verkligen skapar mervärde för patienterna.

Läkemedelsinnovation och EU

I Lissabon-strategin ställde EU upp som mål att före slutet av decenniet bli den konkurrenskraftigaste och mest dynamiska kunskapsbaserade ekonomin (4). I G10-rekommendationerna (2002) försökte man också fästa uppmärksamhet vid folkhälsoperspektivet (7). Läkemedelspolitiken inom EU har alltid varit en kamp mellan marknads-ekonomiska intressen och folkhälsointressen (8). På EU-nivå kan inno-

vation ses som en syntes mellan å ena sidan europeisk konkurrenskraft och stöd för sysselsättningen, å andra sidan folkhälsomässig nytta.

Europeisk innovativitet och konkurrenskraft stöds genom en mängd olika initiativ. De nationella beslutsfattarnas uppmärksamhet fokuseras däremot lätt på kostnaderna i stället för på stödet för konkurrenskraften. Betalarnas reaktioner på läkemedelsinnovationer styrs av viljan att hålla kostnaderna under kontroll (5). Inom Europeiska unionen har man tagit upp problemet med relationen mellan läkemedelsinnovationer och -kostnader bl.a. genom begreppen terapeutiskt mervärde och relativa effekt. Ett läkemedel med terapeutiskt mervärde kommer förhoppningsvis så snabbt som möjligt in i medlemsländernas nationella system för läkemedelsersättning (9). Europeiska kommissionen har som mål att förenhetliga också systemen för att bedöma den relativa effekten. Förhoppningsvis ska det leda till enhetliga grundkrav och en stärkt konkurrenskraft (10).

Diskussionen om innovationer påverkar också läkemedelsmyndigheternas arbete. EMEA har som mål att underlätta innovativt arbete och stimulera forskning (11) bland annat genom ökad vetenskaplig rådgivning, ett snabbare förfarande för försäljningstillstånd för innovativa läkemedel och styrning av innovativ läkemedelsutveckling. De myndigheter som övervakar läkemedel balanserar mellan sin strävan att å ena sidan trygga läkemedelssäkerheten för patienterna och å andra sidan att börja tillämpa teknikens och vetenskapens

nyaste rön. Alltför stor dristighet kan medföra säkerhetsrisker. Samtidigt kan en alltför försiktig linje förhålla utvecklingen och möjligheterna för nya former av läkemedelsbehandling att komma ut på marknaden (12). Ur myndigheternas synvinkel sett kan man säga att flera olika drag bidrar till läkemedelsinnovation: en betydande nyhet som medför terapeutiskt mervärde, tillräcklig patientsäkerhet och bibehållen konkurrenskraft för läkemedelsindustrin.

Läkemedelsinnovation och patienten

Enligt WHO:s definition innebär innovation inom folkhälsosektorn att nya idéer, tillvägagångssätt och program som bidrar till bättre hälsa hos befolkningen tas fram (13). Ur patientens synvinkel innebär innovation läkemedel mot en sjukdom för vilken det hittills inte funnits någon effektiv vård. Även en ny indikation för ett existerande läkemedel kan ge patienten betydande mervärde (6).

Frågor som gäller säkerheten hos olika läkemedelspreparat – alltså en acceptabel risknivå – är ständigt aktuella. Patienten fastställer en acceptabel risk- och kostnadsnivå utifrån sina egna perspektiv. En allvarligt sjuk person är beredd att ta en större risk och betala ett högre pris för sin vård än en mindre sjuk person. Den kostnadsandel patienten står för kommer sannolikt att öka i och med läkemedelskostnadskrisen i samhället. Antalet behandlingsalternativ inverkar också på den acceptabla risknivån: om behandlingsalternativ saknas accepterar patienter till och med stora risker som det enda läkemedlet medför (5). En snabb entré för genombrottsläkemedel på marknaden kan alltså anses ligga i patienternas intresse, trots att eventuella

biverkningar kan förbli oupptäckta om man måste pruta på omfattningen och längden på de kliniska prövningarna för att påskynda behandlingen av försäljningstillstånd.

Det har framförts farhågor om att den företagsekonomiska synvinkeln har betonats för mycket. De utvecklade länderna måste också ta ansvar för utvecklingen av sådana läkemedel som används mot sjukdomar som härjar i utvecklingsländer. Läkemedelsindustrin som strävar efter ekonomiskt resultat kan inte förutsättas vara intresserad av behoven av läkemedelsterapi i utvecklingsländerna (14). Den offentliga sektorn är viktig också i fråga om utveckling av ovanliga och pediatrika läkemedel.

Läkemedelsinnovation och läkemedelsindustrin

Läkemedelsindustrin strävar efter vinst för sina aktieägare. Det verkar emellertid vara allt svårare att öka försäljningen och vinsten (15). Läkemedelsföretag kan anses ansvariga inte bara inför sina ägare utan också inför den breda allmänheten som använder produkterna. Ytterligare press skapas av myndigheternas krav och systemen för generisk substitution. Både den inre och den yttre pressen kan försvaga de innovativa krafterna inom industrin (5). De ständigt ökande resurserna som krävs för läkemedelsutveckling försämrar också möjligheterna eftersom ökade kostnader leder till att läkemedelsföretag investerar i utvecklingsprojekt som ger så stor vinst som möjligt (5). Ur läkemedelsindustrins perspektiv innebär innovation alltså en komplicerad kombination av relationen mellan investering och vinst, av patienttillfredsställelse och -säkerhet, av det terapeutiska mervärde som förutsätts av de nationella läkemedelsersättningsysteme-

men och av ett rimligt pris.

Ur läkemedelsindustrins synvinkel kan flera rutiner och beslut i den offentliga sektorn, t.ex. de osäkerhetsfaktorer som är förknippade med ersättningsbeslut, inverka hämmande på innovativiteten (16). Problemet framhävs i Europa där varje medlemsstat själv fattar beslut om ersättningar. Många bestämmelser uppfattas som hinder för utvecklingen och dyra att efterfölja. Utöver detta uppfattas flera rutiner inom den offentliga sektorn som föråldrade och anses inte erbjuda tillräckliga incitament till innovation. Å andra sidan tar också den osäkerhet som skapas genom alltför snabba förändringar i rutinerna på innovationskapaciteten (16).

Diskussion

Under de senaste åren har det kommit ut relativt få läkemedel som kan klassificeras som innovativa. Oron för att innovationsförmågan försämrats gäller inte bara Europa utan också Japan och Förenta staterna. Gemensamt för alla initiativ som syftar till att effektivisera innovativiteten tycks vara strävan att öka samarbetet mellan olika aktörer, såväl privata som offentliga.

Ett sätt att ta tag i EU-medlemsländernas läkemedelskostnadskris är att formulera gemensamma definitionskriterier för att fastställa ett läkemedels relativa effekt eller terapeutiska mervärde. Att definiera den hierarkiska relationen mellan läkemedelsbehandlingar är emellertid ofta problematiskt. En viss hierarki kan ställas upp utgående från terapeutiska framsteg, men klassificeringen är i vilket fall som helst besvärlig och etiskt betänklig: hur ska man definiera samhällets ansvar för individen och hur individens eget ansvar för sig själv? Kostnaderna för läkemedel ökar ständigt och leder förr

eller senare till prioriteringar av kostnaderna för behandling.

Innovativitet och konkurrenskraft är ständigt centrala samtalsämnen inom EU-politiken och sätten att stöda innovativitet är många. Faran är att allt för många olika instanser riktar in sig på allt för många olika områden samtidigt. Det kan leda till bristande koordination, till att planerna blir alltför splittrade och europeiska skattepengar slösas i onödan.

Kunde man skapa en för alla parter fruktbar syntes av de olika läkemedels-innovationsbegreppen? Det torde vara möjligt – och dessutom önskvärt för alla inblandade. Klart är också att alla inblandade blir tvungna att kompromissa: Samhällena får lov att acceptera höjda läkemedelskostnader, och då är det framför allt viktigt att styra in de existerande resurserna rätt. Särskilt inom primärvården blir man i hög grad tvungen att prioritera billiga generiska läkemedel för att man ska ha råd att betala en för industrin tillräckligt sporrande ersättning för de verkliga innovationerna. Patienterna borde för sin del acceptera för det första en större självriskandel och för det andra, i fråga om läkemedel som fått försäljningstillstånd snabbare, en möjligen höjd säkerhetsrisk, vilken också myndigheterna beaktat då de beviljat försäljningstillstånd. Läkemedelsindustrin för sin del borde acceptera en ökande generisk konkurrens och mindre vinst-marginaler än tidigare. Genom eftergifter av det här slaget kan också dunklet kring termen läkemedelsinnovation skingras. En lyckad läkemedelsinnovation vore alltså en syntes av en betydande nyhet som medför terapeutiskt mervärde, hög patientsäkerhet och bibehållen konkurrenskraft och bibehållna arbetsplatser inom läkemedelsindustrin: som sådan kunde den också gynna alla parter.

Litteratur

1. Ranki-Pesonen M & Mustonen M: Lääkkeiden kehittäminen muuttuu. Duodecim 2006;122:949-951.
2. Lindsay MA: Finding new drug targets in the 21st century. DDT 2005;10:1683-1687.
3. FDA 2005: CDER NDAs Approved in Calendar Years 1990-2004 by Therapeutic Potential and Chemical Type, <http://www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm>, 18.8.2006.
4. Eurooppa-neuvosto: The Lisbon European Council – an Agenda of Economic and Social Renewal for Europe. Contribution of the European Commission to the Special European Council in Lisbon, 23-24 March 2000, http://ec.europa.eu/growth-handjobs/pdf/lisbon_en.pdf, 28.9.2006.
5. Kaplan W: Benefit, Risk and Innovation in Pharmaceutical Research and Development: Opportunities and Issues. Priority Medicines for Europe and the World. "A Public Health Approach to Innovation." Background Paper. October 7th 2004.
6. CRA: Innovation in the pharmaceutical sector. A study undertaken for the European Commission by Charles River Associates. Charles River Associates, London 2004.
7. G10 Medicines Report: High Level Group on innovation and provision of medicines. Recommendations for action. European Communities, Bryssel 7.5.2002.
8. Wahlroos H: Euroopan unionin lääkevalvonnan kehitys ja lääkeinformaatio – sisämarkkinoita vai kansanterveyttä? Kuopion yliopisto A., Kuopio 2003.
9. Euroopan unionin neuvosto: Council conclusions of 29 June 2000 on medicinal products and public health. 2000/C 218/04. Official Journal of the European Communities, 31.7.2000.
10. Verheugen G: Future Post-G10/Pharmaceutical Strategy. Speech/05/311, Brussels, 1 June 2005.
11. EMEA: EMEA mission statement 2006, <http://www.emea.eu.int/mission.htm>, 23.8.2006.
12. Kurki P: Utvecklingen av biologiska läkemedel: innovationer och övervakning. TABU 4.2006, 37.
13. WHO: Intellectual property rights, innovation and public health. Report by the secretariat. WHO, Genève 2003.
14. Boelaert M, Matthys F, Henkens M, Alessandro UD: European Union's research policy: a moving target? Trop Med Int Health 2001;6:843-844.
15. NIHCM Foundation: Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. A research report by The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. May 2002.
16. Institute of Medicine: Medical innovation in the changing healthcare marketplace: conference summary, 2002.

Eero Mervaala
MD, professor
Kuopion yliopisto

Aspirinresistens

Acetylsalicylsyra (ASA) har fått en viktig roll då det gäller att förebygga aterotrombotiska komplikationer vid hjärt- och kärlsjukdomar. Lågdos ASA (50–100 mg/dygn) rekommenderas för att förebygga hjärtinfarkt och stroke (1, 2). Lågdos ASA minskar riskerna för död, stroke och hjärtinfarkt med omkring 25 % för högriskpatienter (3). Typiskt för terapivar på ASA är däremot en stor individuell variation, omkring 5–45 % av alla hjärtpatienter (4) och 5–65 % av alla strokepatienter (5–6) svarar inte på läkemedelsterapi enligt förväntningarna. En delorsak som framförts som förklaring till de avvikande terapisvaren är *aspirinresistens*. Med aspirinresistens avses vanligen antingen att läkemedelsterapi misslyckas, d.v.s. att den kliniska endpointen uppträder trots ASA-behandling (*klinisk aspirinresistens*) eller verklig aspirinresistens vilket innebär att ASA inte hämmar trombocyternas produktion av tromboxan A₂ (*laboratorie-resistens*).

ASA-farmakologi

ASA minskar trombocyttaktiveringen genom att acetylera COX-1 enzymet (serin 529) i trombocyterna, vilket hämmar trombocyternas produktion av tromboxan A₂ (TXA₂). Den COX-1 inhibition som ASA åstadkommer är snabb och irreversibel (7). Redan små doser av ASA leder till att trombocyternas tromboxansyntes hämmas; omkring 30 mg/dygn hämmar TXA₂-syntesen med över 95 % hos en del patienter (7). Vanlig ASA tas upp snabbt och nästan fullständigt i magsäcken och tunntarmen; topphalten i plasma vid intag av vanliga ASA-preparat kan observeras 30–40 minuter efter att patienten intagit läkemedlet. ASA i enteropreparat tas inte upp i lika hög grad och dessutom långsammare (topphalt i plasma 3–4 h) (8, 9). Hal-

veringstiden för ASA är mycket kort (15–30 minuter) eftersom ASA snabbt hydrolyseras till en inaktiv form i tarmkanalens mucosa, i levern och i blodet. Effekten av lågdos ASA på trombocyternas funktion sker redan i venerna kring tarmarna och i portådern (8–10).

Diagnos av aspirinresistens

Diagnos av aspirinresistens borde basera sig på tillförlitliga och standardiserade laboratediagnostiska metoder som också ska kunna förutsäga risken för kliniska endpoints (7). Diagnostiken baserar sig antingen på fastställning av trombocyternas produktion av TXA₂ (mätning av TXB₂-halt i serum eller plasma) eller på undersökning av funktionerna hos tromboxan-beroende trombocyter (trombocytaggregations-test). Problemen med såväl traditionella som nyare diagnostiska metoder är fortfarande standardisering och optimering av metodernas sensibilitet och noggrannhet. Laboratediagnostik för aspirinresistens är starkt testberoende, skillnaderna mellan individer är stora och man har inte kunnat fastställa några normalvärden i egentlig mening för de diagnostiska metoderna. Metodernas betydelse då det gäller att förutsäga kliniska endpoints är likaså fortfarande oklar.

Faktorer bakom aspirinresistens och dåligt terapivar

Enligt undersökningar följer hela 40 % av alla patienter med hjärt- och kärlsjukdomar inte terapianvisningarna för ASA-behandling (7). Denna bristande patientmedverkan i samband med ASA kan också vara en vanlig orsak till det dåliga terapisvaret. Även om också en liten ASA-dos har en klar effekt i laborietesterna varierar terapieffekten kraftigt från individ till individ och

därför kan en alltför liten ASA-dos också förklara aspirinresistens. En större ASA-dos ökar läkemedlets effekt i trombocyttester. Man har ändå inte kunnat påvisa att en ökning av dosen (75 mg–1300 mg) förbättrar prognosen för patienter; i stället ökar biverkningsfrekvensen (irritationer i den övre matspjälkningskanalen och blödningar) kraftigt vid större läkemedelsdoser (7). Bakom aspirinresistens kan också ligga faktorer som läkemedelsinteraktioner. Det har framförts att en sänkning av magsäckens surhetsgrad med protonpumpblockerare kan öka mucosans förmåga att metabolisera och inaktivera ASA i matspjälkningskanalen (7). Den kliniska betydelsen av observationen är dock fortfarande oklar. Försämrat terapivar uppträder också då tromboxanbildningen har accelererat i andra typer av celler än trombocyter (monocyter, macrofager), eller då tromboxanets metaboli är förändrad, trombocyttaktiveringen sker enligt mekanismer oberoende av tromboxan och då omsättningen på trombocyter är högre än vanligt (t.ex. vid by-pass-operationer på koronärkärlen och olika infektioner). Observerade polymorfier i COX-1- och COX-2-gener kan också ärftligt påverka ASAs effekt på trombocyterna (7, 11).

Enteropreparat med ASA och aspirinresistens

Med hjälp av enteropreparat med ASA strävar man efter att minska irritation i den övre matspjälkningskanalen och eventuella blödningar. Även om irritationssymtom är ovanligare med enteropreparat har man inte kunnat iaktta några betydande skillnader mellan enteropreparat och vanlig ASA (dubbel risk) i fråga om risken för blödningar i tarmkanalen (12, 13). Lågdos ASA administrerat som enteropreparat kan bidra till att patienten utvecklar

aspirinresistens genom att det tas upp både sämre och långsammare. Cox et al. har utrett frågan genom att jämföra lågdos enteropreparat med traditionella ASA-preparat med avseende på skillnaderna i trombocyternas funktion hos friska frivilliga testpersoner (14). 71 personer deltog i tre *cross-over*-bioekvivalensundersökningar. I undersökningen jämfördes fem olika ASA-preparat (tre enteropreparat med 75 mg ASA, en vanlig ASA och en vanlig ASA-dipyridamol-kombination). ASAs effekt på trombocyternas funktion bedömdes genom att man fastställde halten av TXB₂ i serum och trombocyttaggregationen inducerad av arakidonsyra dels före behandlingen, dels två veckor efter behandlingen. I undersökningen framkom att enteropreparatens effekt på TXB₂ i serum är klart mindre än vanliga ASA-preparats. Även i funktionstester på trombocyterna visade sig enteropreparaten vara svagare. Forskarna framlade slutsatsen att ett enteropreparat givet i ekvivalenta doser inte är lika effektivt som vanligt ASA. Skillnaden accentueras hos personer med övervikt. Skillnaden mellan preparat torde kunna förklaras genom att ASA i enteropreparaten blir tillgängliga i lägre grad i och med att det absorberas sämre och på grund av den ökade metabolin i tunntarmen. Observationens kliniska betydelse är än så länge svår att bedöma eftersom forskningsresultat om preparatformernas inverkan på den kliniska prognosen, d.v.s. utvecklingen av olika endpoints, än så länge inte finns tillgängliga. I flera terapanvisningar ingår samtidigt rekommendationer om att tugga på enteropreparat-ASA i akutfall. På det sättet, vet man, absorberas ASA snabbare samtidigt som läkemedlets effekt på trombocyterna kan effektiviseras.

Samtidig användning av ASA och andra antiinflammatoriska analgetika

Även andra antiinflammatoriska analgetika inhiberar tromboxansyntesen genom att hämma enzymet COX-1. Till skillnad från ASA är den enzyminhibition som andra antiinflammatoriska analgetika åstadkommer inte irreversibel. Antiinflammatoriska analgetikas och ASAs bindningspunkter i

enzymet COX-1 ligger mycket nära varandra och av den orsaken har samtidig användning av ASA och andra antiinflammatoriska analgetika visats försvaga effekten av lågdos ASAs på trombocyternas funktion (7, 10). Exempelvis ibuprofen (400 mg/dygn) har konstaterats försvaga den effekt lågdos ASA (81 mg/dygn) har på trombocyterna (15). Tecken på motsvarande typ av läkemedelsinteraktion har visats också i fråga om andra antiinflammatoriska analgetika (16). Betydelsen av interaktionen minskar om man doserar ibuprofen minst 30 minuter efter ASA eller minst 8 timmar innan ASA intas (16). Utgående från den kunskap som finns tillgänglig i dag är det svårt att bedöma den kliniska betydelsen av läkemedelsinteraktion (17-19).

Avslutningsvis

Tack vare sin unika effekt på trombocyter har det mer än 100 år gamla ASA bibehållit sin position som prevention mot aterotrombotiska komplikationer vid hjärt- och kärlsjukdomar. Nya diagnostiska metoder för trombocyter och farmakogenetiska undersökningar kommer i framtiden att göra ASA-terapi effektivare och minska den kliniska betydelsen av aspirinresistens. De farmakokinetiska skillnaderna mellan olika preparatformer med ASA reflekteras också i skillnader vid funktionstest på trombocyter, där enteropreparat uppvisar svagare effekter.

Om ASAs effekter inte är tillräckliga för att förebygga komplikationer kombineras ASA ofta med ett annat läkemedel som hämmar trombocyternas funktion, exempelvis klopidoogrel.

Samtidig användning av ASA och andra antiinflammatoriska analgetika kan försvaga ASAs effekt på trombocyterna, särskilt vid högre doser av antiinflammatoriska analgetika. Samtidig användning av ASA och antiinflammatoriska analgetika ökar märkbart risken för allvarliga biverkningar i matspjälkningskanalen. De nya uppgifterna om aspirinresistens och läkemedelsinteraktion är än så länge inte tillräckliga för att föranleda ändringar i vårdrekommendationerna eller den nuvarande ASA-doseringen (50–100 mg/dygn).

Litteratur

1. Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Aivoinfarkti. Käypä hoito -suositus. Duodecim 2006; 122: 2770-2790
2. Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja – vaaran arviointi ja hoito. Duodecim 2003; 119: 430-441
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86
4. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. Thromb Haemost 2002; 88: 711-715
5. Sztrika LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke: 2004. J Neurol Sci 2005; 229/230: 163-169
6. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. J Am Coll Cardiol 2005; 46:986-993
7. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. Lancet 2006; 367: 606-617
8. Lordkipanidze M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance: Truth or dare. Pharmacol Ther 2006; 112:733-743.
9. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. NEJM 2005; 353: 2373-2383
10. Pedersen AK, Fitz Gerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. NEJM 1984; 311: 1206-1211
11. Schrör K, Hohlfield T, Weber A-A. Aspirin resistance – does it clinically matter? Clin Res Cardiol 2006; 95: 505-510
12. de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin and enteric-coated formulations. BMC Clinical Pharmacol 2001; 1:1
13. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, Sheenan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413-1416
14. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Mus B, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke 2006; 37: 2153-2158
15. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. NEJM 2001; 345:1809-17
16. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ibuprofen_aspirinHCP.htm
17. Corman SL, Fedutes BA, Ansani NT. Impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the cardioprotective effects of aspirin. Ann Pharmacother 2005; 39: 1073-1079
18. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. Circulation 2004; 109: 3000-3006
19. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. Arch Int Med; 164:852-6

Warfarin-patienter bör undvika mikonazolgel

Daktarin oralgel innehåller mikonazol. Enligt bruksanvisningen är dosen för vuxna 50 mg (2,5 ml) var 6. timme vid behandling av svampinfektion i munnen. Gelet hålls i munnen så länge som möjligt varefter det sväljs. Det innebär att det handlar om ett oralt administrerat läkemedel och inte lokalbehandling. Även om gelet inte sväljs kan det absorberas i betydande grad genom den inflammerade slemhinnan i munnen. Mikonazol hämmar kraftigt metaboliseringen av warfarin som katalyseras av CYP2C9 och höjer därigenom INR-nivån. Warfarinets hämmande inverkan på blodets koagulering har i en undersökning visat sig mångdubblas hos friska frivilliga testpersoner som fick warfarin som engångsdos (0,75 mg/kg) efter att ha använt 125 mg mikonazol per dygn i tre dagar.

Till Läkemedelsverkets biverkningsdatabas anmäldes år 2005 två biverkningsfall i samband med samtidig användning av Marevan och Daktarin oralgel. Patienterna hade inlett Marevan-behandlingen på grund av förmaksflimmer. Hos en 75-årig kvinna steg INR från terapeutisk nivå till värdet 15 sex dagar efter att en behandling med Daktarin oralgel hade inletts mot en jästsvampinfektion i tarmen. Hos en 62-årig kvinna var INR högt men icke fastställt (provet koagulerade inte) cirka två veckor efter att Daktarin-behandling hade inletts mot muntorsk. I år har ytterligare en anmälning kommit in. En 84-årig kvinna fick blod i urinen och INR steg till över 7 efter att Daktarin oralgel

hade satts in vid sidan av en Marevan-behandling som inletts tidigare. Patienterna fick inga allvarliga blödningskomplikationer och INR-nivån normaliserades genom behandling (K-vitamin, frusen färsk plasma, koncentrerad koagulationsfaktor) efter att Daktarin satts ut.

I den nationella biverkningsdatabasen finns utöver dessa fall 10 anmälningar om interaktion mellan Daktarin oralgel och Marevan. Alla är förknippade med en förstärkt verkan av Marevan och en del med blödningar. Lyckligtvis ledde inte ett enda av fallen till patientens död.

I själva verket är komplikationer förorsakade av den aktuella läkemedelskombinationen vanligare än vad anmälningarna ger vid handen eftersom bara en liten del av biverkningarna (särskilt av de redan kända) och interaktionerna kommer till Läkemedelsverkets kännedom. I litteraturen finns flera motsvarande fall beskrivna, en del av dem med dödlig utgång. I allmänhet uppträder biverkningarna 1–2 veckor efter att den samtidiga användningen av läkemedlen har inletts. INR-nivån börjar stiga redan betydligt tidigare.

Med utgångspunkt i litteraturen finns det tecken på att mikonazolpreparat som administreras i vagina kan leda till att warfarinets hämmande effekt på blodets koagulering förstärks, särskilt om slemhinnorna är trasiga till följd av en inflammation eller förtunnade som hos postmenopausala kvinnor. Även ur mikonazolkräm som gnids ut på trasig hud kan mikonazol

absorberas så att warfarinets effekt förstärks. Interaktioner mellan mikonazol i den här administreringsformen och warfarin har än så länge inte anmälts till Läkemedelsverket.

Daktarin oralgel är ett receptbelagt läkemedel vilket innebär att läkaren kan kontrollera att patienten inte använder warfarin. Förnuftigast är att helt undvika användningen av Daktarin oralgel för patienter som får warfarin. Andra administreringsformer (t.ex. vaginalkrämer och vagitorier) kan fås som egenvårdspreparat varvid patienten inte nödvändigtvis får verbal handledning på apoteket. På bipacksedeln nämns visserligen warfarin som ett läkemedel patienten bör diskutera med läkare eller apotekspersonal innan han eller hon inleder mikonazolbehandling. Inte heller dessa mikonazolpreparat rekommenderas för patienter som använder Marevan. Åtminstone bör INR-nivån följas upp med korta intervall ifall andra behandlingsalternativ inte finns.

Mera information

Bipacksedlar för Daktarin oralgel och Marevan tabletter.

Palva E. Också mikonazolgel kan öka effekten av warfarin. TABU 1997;5: 17.

Lappalainen K, Huupponen R, Hartikainen S. Sieniinfektion paikallinen mikonatsolihoito ei sovellu warfariinia saavalle. *Finlands Läkartidning* 2006;61:1110-11.

Implantatregistret producerar information om endoproteskirurgin i Finland

Endoprotetesregistret i Finland har varit i bruk i mer än 20 år och uppgifterna i registret har utnyttjats i ett stort antal vetenskapliga studier. Läkemedelsverket kan också vid behov utnyttja registerdatabasen för att trygga endoprotetesprodukternas säkerhet. I registret kan man utläsa antalet konstgjorda leder som inopereras på patienter i Finland, och därmed kan man följa upp de olika implantattypernas beständighet. Om någon endoproteis visar sig otillförlitlig eller ger upphov till exceptionellt många komplikationer kan man ingripa i saken.

Till en början var informationsinnehållet i registret begränsat. Genom flera reformer har registret blivit mångsidigare och idag innehåller det utöver de nödvändiga patient- och sjukhusuppgifterna bl.a. information om orsakerna bakom enprotesoperationerna, om de installerade komponenterna, om eventuella bentransplantat, antimikrobikabehandling, fästteknik och operationskomplikationer.

Registrets informationsinnehåll jämförs tidvis med de åtgärdsuppgifter som fås genom Stakes vårdanmälningar. Därigenom omfattar registret i praktiken alla endoprotetesoperationer som genomförs i Finland. Informationen om proteskomponenter och operationsteknik kan anses mycket tillförlitlig eftersom den samlas in decentraliserat, på operationsenheterna där den uppstår. Visserligen kan den mänskliga faktorn ge upphov till fel då registeranmälan fylls i eller överförs från blankett till dator. Därför är målet att de upp-

gifter som behövs för registret ska överföras i elektronisk form från operationssalen på sjukhuset som utför operationen till Läkemedelsverkets register.

Informationen om komplikationer är sannolikt inte lika tillförlitlig. Särskilt eventuella senare komplikationer rapporteras troligtvis ofta inte eftersom patienten har överförs från den enhet som inledde behandlingen, kanske till och med till ett annat sjukhus. Uppenbarligen rapporteras inte heller en del av de operationer där en protes inte avlägsnas eller byts ut.

Endoprotetesregistrets nyaste årsbok utkom i början av augusti. Den innehåller de viktigaste uppgifterna om resultaten av endoprotetesoperationer utförda under perioden 1980–2004, även om den äldsta informationen troligtvis är bristfällig och det är all anledning att förhålla sig till den med vissa reservationer. Nytt i boken är informationen från Stakes om genomsnittliga behandlingstider i samband med endoproteskirurgi på höfter och knän under perioden 1997–2004. Den genomsnittliga behandlingstiden på sjukhus är idag cirka åtta dygn och har under den granskade tidsperioden förkortats med 1–2 dygn, beroende på patienternas ålder. Den viktigaste orsaken till endoproteskirurgi på höfter och knän är artros och antalet sådana patienter förefaller öka kraftigt. Endoprotetesoperationer utförs också på allt äldre patienter. Bakom endoproteskirurgi på andra leder ligger oftast ledgångsreumatism även om denna sjukdoms andel av orsakerna till operatio-

ner småningom minskar. Även det totala antalet andra endoprotetesoperationer på grund av ledgångsreumatism förefaller ha minskat något.

Särskilt glädjande är beständigheten hos dagens endoproteter, jämfört med situationen under 1980- och 1990-talet. Under en uppföljningsperiod på tio år har man varit tvungen att avlägsna mindre än en av tjugo konstgjorda endoproteter. Resultaten av nödvändiga omoperationer har förbättrats klart. Detta är en särskilt god nyhet eftersom det årliga antalet endoprotetesoperationer på knän och höfter kommer att öka med nästan tio tusen till år 2030, bara på grund av att befolkningen åldras. Redan de operationer som utförs idag, något över 15 000 per år, belastar hälsovården märkbart. Det är viktigt att samhället förbereder sig inför dessa ökande operationsbehov.

Endoprotetesregistrets årsbok 2004 kan laddas ner avgiftsfritt på adress http://www.nam.fi/uploads/julkaisut/laitteet_ja_tarvikkeet/Yearbook_2004.pdf

Irmeli Happonen
VMD
Läkemedelsverket

Biverkningar gällande vanliga läkemedel för djur

År 2005 inkom till Läkemedelsverket totalt 276 anmälningar om biverkningar av läkemedel för djur, vilket är något mer än året innan. Av anmälningarna gällde 110 (40 %) andra läkemedel än vaccin.

Biverkningsanmälningar inkom om totalt 46 olika veterinärmedicinska preparat och fyra humanläkemedel. De gällde huvudsakligen misstänkta biverkningar på djur (tabell). Bristande effekt misstänktes i åtta fall och otillräcklig karenstid i fyra fall. En anmälan gällde en misstänkt biverkning på människa av ett veterinärmedicinskt läkemedel.

Biverkningar på smådjur

Antiparasitära läkemedel

Flest biverkningsanmälningar gjordes om antiparasitära läkemedel. 34 fall gällde läkemedelsbehandling av hundar och ett fall gällde katt. Största delen av anmälningarna gällde preparat mot ektoparasiter. I sex fall misstänktes uteblivet terapiesvar. Ett av dessa gällde uteblivet terapiesvar för ett permetrinpreparat mot löss och de övriga svag effekt hos ett moxidektin-imidakloprid-preparat mot *demodex canis*.

De vanligaste biverkningssymtomen på lokalt administrerade preparat är reaktioner på den behandlade ytan, t.ex. klåda, krasning, rodnad, inflammation och hårfällning. För pyretrinpreparat rapporterades neurologiska symtom och beteendeförändringar, såsom hyperestesi, darrningar och muskeltremor. I dessa fall är det möjligt att läkemedlet kan ha kommit in i organismen oralt eller genom absorption via huden.

Av biverkningarna av antiparasitära läkemedel klassificerades fyra fall som allvarliga. En katt som givits fipronil började efter fyra dagar dregla och blev senare aggressiv och fick epileptiska anfall. Katten svarade på diazepambehandling men symtomen återkom då

läkemedlets effekt avtog. Katten sederades för undersökningar men dog cirka 1,5 timme efter uppvaknandet. I toxicitetsstudier på katt har man gett upprepade, flerdubbla doser av fipronil, och kattarnas enda symtom har varit försvagad aptit och retlighet. Fipronil absorberas i mycket ringa grad genom huden på katt. Som GABA-blockerare och med höga orala doser kan det förorsaka symtom liknande de beskrivna (dreglande och krämper samt kräkningar). I Britannien har hypersalivering rapporterats som en mycket ovanlig biverkning av fipronil, liksom också hyperestesi, depression och neurologiska symtom. Epileptiska anfall har inte observerats.

Tidssambandet stödde inte en biverkning förorsakad av läkemedlet, eftersom symtomen började först fyra dygn efter att preparatet administrerats. Dessutom kan även andra sjukdomar ge upphov till de beskrivna symtomen hos katt. Orsakssambandet har inte kunnat klassificeras eftersom bakgrundsuppgifterna är sparsamma och ingen obduktion utfördes.

I ett annat fall gavs en tibetansk spanielvalp en korrekt dos pyrantelbonat enligt anvisningarna. Efter två timmar började valpen kräkas och fick senare diarré. Efter två dygn fördes den till veterinärens mottagning där den konstaterades vara dehydrerad. Hunden dog trots rehydrering och antibiotikabehandling.

Pyrantel är ett väl tolererat läkemedel med låg absorption i matspjälkningskanalen. I toxicitetsundersökningar har man ibland observerat diarré och i vissa biverkningsrapporter har övergående kräkningar och magsmärtor nämnts vid sidan av diarré. Dessa symtom uppträder i allmänhet då valpen har rikligt med parasiter. Den aktuella valpen hade behandlats en gång tidigare mot inälvparasiter utan biverkningar. Det kan finnas många orsaker bakom valpens kräkningar och

diarré. Särskilt bör man beakta möjligheten för en parvovirusinfektion hos ovaccinerade djur. Symtomen är i sådana fall kraftiga och tillståndet kräver ofta sjukhusvård. I detta fall fanns ingen klar bild av kräkningarnas eller diarréns natur eller av förändringar i blodprov, och valpen har inte obducerats. Det är möjligt att valpen har haft en sjukdom i inkubation, som har manifesterats under läkemedelsbehandlingen. Fallets orsakssamband förblev oklart.

Det tredje fallet gällde en lapphund som hade fått ett deltametrinhalsband. Efter en och en halv månad började hunden dregla och kräkas och blev styv i bakdelen. Då upptäckte ägaren att det antiparasitära halsbandet hade försvunnit. Hunden varken undersöktes eller behandlades och dog fyra dygn efter att symtomen hade inträtt. Dödsorsaken utreddes inte genom obduktion. Oralt deltametrin kan ge upphov till de beskrivna symtomen.

Det fjärde fallet gäller snarare en olycka än en biverkning. Tre hundar, av vilka en var valp, åt av misstag moxidektin avsett för häst. Efter cirka två timmar uppvisade hundarna neurologiska symtom. Hundarna behandlades symtomatiskt. Valpen dog. En hund utvecklade svår dyspné och måste avlivas. Den andra vuxna hunden tillfrisknade. Symtomen på överdos av moxidektin är de samma som vid andra antiparasitära medel i samma klass, nämligen depression, symtom i det centrala nervsystemet, ataxi, koma och död.

Ikke-allvarliga biverkningar av läkemedel mot endoparasiter observerades i tre fall. En gråhund gavs ett preparat med febantel, prazikvantel och pyrantel. Följande dag var hunden trött, kraftlös och saknade aptit. Två av samma ägares bearded collies som gavs ett nitroskanatpreparat blev trötta och utvecklade gastroenterit snart efter att läkemedlet hade givits. I båda fallen

Biverkningar av läkemedel för djur år 2005

ATC-kod	Hund	Katt	Nötdjur	Häst	Exotiskt djur	Får	Gris	Människa	Totala (allvarliga)
QA Matsmältningsorgan och ämnesomättningsorgan			1 (1)						1 (1)
QH Hormoner		2 (1)							2 (1)
QG Urin- och könsorgan samt könshormon	5 (1)		1	1					7 (1)
QI Immunologiska preparat	105 (34)	52 (10)	3	4	1	1	1		166 (44)
QJ Systemiskt verkande medel mot infektioner	12 (4)	3	10 (1)	5 (2)		1 (1)			33 (8)
QM Stöd- och rörelseapparaten	6 (3)								6 (3)
QN Nervsystemet	2 (2)	2 (1)		1	1 (1)			1 (1)	7 (5)
QR Andningsorganen				1					1
QP Antiparasitära, insektsdödande och repellerande medel	43 (3)	1 (1)							44 (4)
QS Ögon och öron	5								5
Humanläkemedel:									
A03 metoklopramid, A10 glargininsulin, G04 fenylpropranolamin, J01 ciprofloxacin	2 (1)	2							4 (1)
Totalt	180 (48)	62 (13)	15 (2)	12 (2)	3 (1)	2 (1)	1	1 (1)	276 (68)

ansågs orsakssambandet möjligt bl.a. på grund av tidssammanhanget. En gammal collie som gavs ett fenbedazolpreparat i två dagar blev trött, orkeslös och tappade aptiten under den andra dagen av behandlingen.

Antimikrobika

Misstankar om biverkningar av antibiotika anmäldes 17 gånger. 12 anmälningar gällde läkemedelsbehandling av hund, tre katt och två exotiska djur.

Fem fall gällde sulfa-trimetoprimpreparat. Tre av dessa gällde hund och två marsvin. Hos två hundar konstaterades väntade biverkningar, hos den ena torra ögon och hos den andra polyartrit. Båda tillfrisknade då läkemedlet sattes ut. En tredje hund led av lokalt pyoderma, vars orsakssamband klassificerades som osannolikt. Hos det ena av marsvinen gav bakbenen efter och det andra hade ömmande leder och var ovilligt att röra sig. Bådas läkemedel sattes ut och de återhämtade sig genom stödbehandling. Fallen klassificerades inte eftersom möjliga orsakssamband för marsvins del inte har beskrivits i litteraturen och andra orsaker inte kunde uteslutas.

Om amoxicillin- och amoxicillin-klavulansyrapreparat gjordes sex anmälningar som gällde tre katter och fyra hundar. Hos två katter rapporterades kräkningar och hos en klåda och krasning. Symtom i matspjälkningskanalen och allergiska reaktioner är typiska biverkningar av betalaktamer. En fjärilshund utvecklade en böld vid injektionsstället. Orsakssambandet ansågs möjligt. Tre anmälningar om

hund klassificerades som allvarliga. Valparna till en welsch corgi som fått läkemedelsbehandling efter kejsarsnitt blev sömniga, undre delen av halsen svällde upp och de fick dyspné. Fem av valparna dog och fem tillfrisknade. Fallets orsakssamband klassificerades som osannolikt eftersom det är svårt att tro att alla valparna samtidigt skulle ha drabbats av en allergisk reaktion. En ung samojedspetshane ordinerades en antibiotikakur efter laparotomi och utvecklade några veckor senare blod- och hudförändringar som tydde på vaskulit. Vaskulit kan bero på en fördröjd allergisk reaktion som förorsakas av läkemedelsexponering och vars symptom visar sig 8–21 dygn efter läkemedelsbehandlingen (typ III reaktion). Av denna orsak ansågs orsakssambandet möjligt.

En ung borderterrierhane drabbades av anafylaktisk chock några minuter efter subkutana injektioner av amoxicillin-klavulansyra och meloxicam. Orsakssambandet bedömdes vara sannolikt men det förblev oklart vilket läkemedel som hade orsakat reaktionen. Betalaktamerna är förknippade med risk för allergiska reaktioner, men meloxicam är det inte. Läkemedelsverket har emellertid fått in två anmälningar om misstänkta överkänslighetsreaktioner förorsakade av meloxicam-injektioner.

Enskilda anmälningar kom in om kombinationen benzylpenicillin och fenoximetylpenicillin (apati och absens hos en schäfer), om tylosin (pyoderma hos en labrador), cefalexin (anafylaxi hos en engelsk setter), klindamycin

(lokalt vesikulärt eksem hos en borzoi) och enrofloxacin (kräkningar och aptitlöshet hos en tibetansk spaniel).

Sedativer och antiinflammatoriska analgetika

Biverkningar av sedativer misstänktes hos två katter och hundar samt hos en kanin. I ett fall där en katt sederades med ketamin, medetomidin och butorfanol räckte det länge för katten att vakna. Efter uppvaknandet var katten omtöcknad och blind. I läkemedlens produktresuméer nämns inte blindhet som biverkning. Det utdragna uppvaknandet kan tyda på ett problem i anestesi och särskilt på hypoxi i hjärnbarken, eftersom hjärnans syncentrum är känsligt för syrebrist. Reaktionen är mycket ovanlig. Den har beskrivits i samband med ketamin-kombinationsanestesi. I regel återkommer synen inom två veckor, liksom i det beskrivna fallet.

I ett annat fall sederades en katt med en medetomidin-ketaminkombination. Då katten vaknade var dess ögonlock, bindhinnor och läppar svullna, rodnande och kliande. Symtomen passar in på en typ I överkänslighetsreaktion, även om de i fråga varande läkemedlen inte i allmänhet är sensibiliserande.

En cavalier king charles spaniel-valp sederades med medetomidin för öronrengöring och väcktes med atipamezol. Följande morgon hade valpen andningssvårigheter och dog trots vård. Vid obduktion konstaterades akut hemorragisk pneumoni och subakut

lungödem. Till de ovanliga biverkningarna av medetomidinpreparatet räknas lungödem, vars mekanism inte är känd. Liknande fall har i större utsträckning beskrivits hos katt.

En karelsk björnhund sederades med medetomidin och butorfanol för röntgenundersökning. Efter undersökningen fick hunden krampor. Hunden fick antidot och tog sig hem på egna ben. Några dygn senare avlivades hunden eftersom den hade haft krampor i ett dygn och endast sporadiskt svarade på terapi. Hunden hade ett år tidigare haft en krampattack som inte hade samband med läkemedelsbehandling varför orsaken kan ha varit epilepsi. Epilepsianfall utlöses lätt på gränsen mellan sömn och vakentillstånd, som i det beskrivna fallet. Epileptiska anfall hör inte till de kända biverkningarna av medetomidin och butorfanol.

En kanin sederades med medetomidin och ketamin för kastrering. Ingreppet och anestesin förflöpte problemfritt. Kaninen dog efter att den hade förts hem. Ingen obduktion utfördes. Fallet klassificerades som en möjlig anestesidöd förorsakad av preparaten.

För det antiinflammatoriska analgetikumet karprofen gjordes tre biverkingsanmälningar, av vilka en var allvarlig. En gammal schäfer med degenerativ osteoartrit hade i en månad behandlats med karprofen. En dag efter att läkemedlet hade satts ut fick hunden diarré. Den drack mer än vanligt, åt inte och var trött. Leverenzymvärdena konstaterades vara något förhöjda och hunden gavs vätska och sulfa-trimetoprim som injektion. Följande dag hade leverenzymvärdena stigit ytterligare. Ultraljudsundersökningar av levern visade inga parenkymförändringar. Hunden gavs vätskebehandling på sjukhus under några dagar. Dessutom fick den syrahämmare.

Såväl antiinflammatoriska analgetika som sulfonamider kan vara levertoxiska. Mekanismen anses vara idiosynkratisk. Fallet kan handla om en biverkning av läkemedel.

Meloxicam, ett annat antiinflammatoriskt analgetikum, gav upphov till två anmälningar. Det första fallet gällde en granulomatös knuta vid injektionsstället. Orsakssambandet var osäkert eftersom hunden samtidigt hade fått andra läkemedel på samma ställe och förändringens natur var oklar.

Ett allvarligt fall gällde en gammal tax som behandlades med meloxicam. Två dygn efter att behandlingen hade satts in började hunden kräkas och fick diarré. Några dygn senare blev kräkningarna bruna. Hunden behandlades symtomatiskt men dog. Två veckor innan meloxicamet ordinerades hade hunden varit i dåligt skick. Den hade opererats för pyometra och hade som smärtlindring fått karprofen. Vid obduktionen konstaterades hematoma på magsäckens slemhinna. Det kan ha gällt en biverkning förorsakad av analgetikumet.

En skotsk hjorthund med artros behandlades med natriumpentosanolysulfat. Cirka 20 minuter efter den fjärde injektionen dog hunden plötsligt. Orsaken förblev oklar eftersom ingen obduktion utfördes, till exempel för att utesluta hjärtsjukdom. Hunden hade varit rastlös nattetid.

Övriga smådjurspreparat

Om aglepriston gjordes två anmälningar om utebliven effekt. Även om båda hundarna hade fått preparatet enligt anvisningarna för att avbryta oönskad dräktighet fortsatte dräktigheten. Medroxiprogesteron misstänktes ha förorsakat bestående skada hos en avelstik till vulken det använts för att avbryta brunsten. Hunden utvecklade dock pyometra, och livmodern och äggstockarna avlägsnades.

Två anmälningar kom in om fenylpropanolamin som används mot urininkontinens. En gammal hanhund orkade inte gå, stapplade och var retlig två timmar efter att läkemedlet hade givits. Preparatet är inte avsett för behandling av hanar. I ett annat fall började en gammal tik flåsa, blev rastlös och kräktes efter att ha fått en dags dos på en gång. Tiken behandlades vid det aktuella tillfället med epilepsiläkemedel och hade några år tidigare konstaterats ha förhöjda leverenzymvärden. I produktresumén nämns som möjliga biverkningar av fenylpropanolamin lös avföring, vattnig diarré, aptitlöshet, rytmstörningar och kollaps. I litteraturen beskrivs även retlighet. Största delen av biverkningarna beror på överstimulering av det sympatiska nervsystemet. Försiktighet rekommenderas vid användning av preparatet på djur med till exempel sjukdomar i hjärtat eller blodcirkulationsorganen, svår njur- eller leverinsufficiens, glaukom, diabetes, hypertyreos, hyperaktiv bi-

njure eller annan ämnesomsättnings sjukdom.

Om öronläkemedel inkom fem anmälningar. Tre fall gällde sannolikt kontaktdermatit, två dövhet möjligen förorsakad av läkemedlet. Preparatet som använts i de senare fallen innehöll polymyxin-B som på grund av sin neurotoxicitet kan försämra hörseln vid kronisk infektion i innerörat och om det kommer in i innerörat då trumhinnan inte är intakt.

Biverkningar på produktionsdjur

Om biverkningar på produktionsdjur gjordes 30 anmälningar, vilket är dubbelt så många som år 2004.

En vaginalspiral som innehåller estradiol och progesteron misstänktes ha förorsakat vaginit och svullnad i de yttre könsdelarna hos nöt. Till preparatets biverkningar hör utsöndring från vulva som upphör då spiralen avlägsnas. I det beskrivna fallet ansågs orsakssambandet möjligt trots de atypiska dragen. Utvidgningen och dislokationen av kons löpmage behandlades vid sidan av annan stödbehandling med ett specialtillståndspreparat som innehåller menbuton. Kon dog strax efter att den hade fått menbuton intravenöst. Menbuton är känt som ett tryggt läkemedel. I produktresumén nämns ataxi och tremor som biverkningar och omedelbart efter injektionen kan eventuellt mörk avföring, ökad motilitet i vommen samt saliv- och tårutsöndring förekomma. Det är möjligt att biverkningen förorsakades av dexametason som kon gavs intravenöst eller att kon dog av effekter orsakade av löpmagens dislokation. Ingen obduktion utfördes på kon.

Åtta anmälningar om kor gällde penicillin. Fyra av dessa var sannolikt allergiska reaktioner (ödem, urtikaria, klåda), en gällde en reaktion vid injektionsstället och en ett dödsfall efter administrationen av den fjärde injektionen (sannolikt på grund av anafylaxi eller att läkemedlet nått en åder). Otillräcklig karenstid anmäldes två gånger för penicillininjektioner och två gånger för intramammära preparat.

Fyra anmälningar gällde överkänslighetsreaktioner hos häst, förorsakade av prokainpenicillin. En islandshäst fick benzylopenicillin intramuskulärt varefter hästens bakdel snart började vackla. Hästen var ataxisk och överrea-

gerade på ljud. Ögon och öron roterade. Hästen återhämtade sig efter 15 minuter. En walesisk ponny blev orolig och ataxisk, fick kramper, sparkade i väggen och roterade med ögonen bara några minuter efter en prokainpenicillininjektion. Ponnyn återhämtade sig efter cirka fem minuter. I två fall ledde läkemedelsbehandling till att en häst dog. En sårskada i benet av häst behandlades med prokainpenicillininjektion. Cirka en minut efter den sjätte injektionen började hästen andas tungt och rotera med ögonen. Den lade sig ner och dog efter cirka 10 minuter. En amerikansk travhäst föll omkull omedelbart efter en injektion, andades tungt, svettades och roterade med ögonen. Efter 25 minuter steg den upp och föreföll i övrigt ha återhämtat sig men rörde sig styvt. Hästen dog överraskande under natten. I alla dessa fall kan symtomen ha orsakats av allergiska reaktioner på penicillin eller andra substanser i preparaten, eller av att preparaten nådde en åder.

Reaktioner som tolkas som penicillinöverkänslighet kan också handla om prokainets toxicitet (1). Prokainpenicillin är en suspension där benzylpenicillin och prokain är bundna i ett salt. Ämnena frigörs från varandra efter en intramuskulär injektion. Om denna frigörning sker snabbt kan prokainhalten i blodet stiga högt. Prokain kan ge upphov till symtom i centrala nervsystemet genom att blockera neuronernas spänningsberoende natriumjonkanaler och genom att påverka centrala nervsystemets GABA-receptorer. Esteraserna i plasma hydrolyserar det frigjorda prokainet till icke-giftiga metaboliter (paraaminobenzoesyra och dietylaminöktanol). I en svensk undersökning har man konstaterat att esterashalterna i plasma var väsentligt lägre hos hästar som hade reagerat på prokainpenicillin än bland hästar i allmänhet (2) vilket tyder på att det handlar om prokainets toxicitet och inte om en allergisk reaktion. Hos människa motsvaras tillståndet av Hoignes syndrom där en patient som givits prokain blir ataxisk och rädd, börjar darra och kan uppleva hallucinationer. Det handlar inte om anafylaxi eftersom blodtrycket inte sjunker och patienten inte drabbas av chock.

En biverkning som anmäldes för får gällde en tacka som dog 45 minuter efter en fjärde penicillininjektion, given efter kejsarsnitt. Symtomen bör-

jade genast. De var olivat takypné, takykardi, flämtning, kramper, blånande slemhinnor, hypertermi och död. Eftersom tre andra reaktioner anmäldes för samma preparatparti (ovan nämnda islandshäst och två nötkreatur) undersöktes möjligheten för produktfel. Inga fel konstaterades i partiet. Fårets symtom passar in på en anafylaktisk reaktion.

Humanläkemedel

Fyra anmälningar gjordes om läkemedelspreparat avsedda för människa, givna till djur. En katt gavs metoklopramid oralt. Katten började jama, vandrade omkring, skrapade mot marken, satt apatisk eller förvirrad på stället och rotade ibland omkring. I litteraturen nämns att metoklopramid ibland i ovanliga fall kan ge upphov till humörsvängningar från hyperaktivitet till depression. Särskilt hos katter uppträder disorientering eller frenetiskt beteende.

Om glargininsulin inkom en biverkningsanmälan där man misstänkte problem med insulinpennans dosering eftersom blodsockervärdena hos en katt med diabetes varierade under behandlingens gång.

En diande hovawarttik fick en 10 dygns kur ciproflaxin mot metrit. Valparna var då en dryg vecka gamla. En vecka efter att kuren hade avslutats uppvisade en valp neurologiska symtom och efter två veckor hade även tre andra valpar likadana symtom, bland annat dövhet och snedhållet huvud. Diagnosen var medfött vestibulärt syndrom. Två månader senare konstaterades kompensation i vestibulärsymtomen och förbättrad hörsel. De vanligaste biverkningarna av fluorokinoloner på djur är störningar i matspjälkningskanalen såsom illamående, kräkningar och diarré. Hos unga djur kan fluorokinoloner förorsaka förändringar i ledbrösket. Fluorokinoloner är kontraindikerade för dräktiga och diande djur samt för unga djur, men i vissa fall kan det vara nödvändigt att använda dem, om förhållandet mellan nytta och risk är positivt.

En nio månader gammal lagotto romagnolo fick långverkande fenylpropanolamintabletter mot urindropp. Efter ett och ett halvt dygn började hunden kräkas, fick diarré och urinerade frekvent. Symtomen försvann ett dygn efter att läkemedlet hade satts ut.

I läkemedlets produktresumé nämns som biverkningar bland annat lös avföring och vattnig diarré. Orsaks sambandet klassificerades som möjligt. Ny exponering kunde ha gett mer information om saken.

Biverkningar på människa av djurläkemedel

En person höll på att sedera en ponny med intravenöst detomidin då ponnyn hoppade till och nålen med spruta trängde in i personens muskel vid tummens rot. Hela läkemedelsdosen (0,3 ml) injicerades troligtvis i muskeln. Efter cirka 15 minuter blev personen trött. Det blev tungt att röra lemmarna och personen kände sig likgiltig. Samtidigt uppträdde en kraftig hypotension. Personen fördes till sjukhus och tilläts sova under observation och med vätsketillförsel. Återhämtningen skedde på några timmar. Alfa-2-agonister kan hos människa ge upphov till sedation, muntorrhet, sänkt blodtryck och långsammare puls.

Läkemedelsverkets veterinärgrupp vill varmt tacka alla som lämnat in anmälningar. Ni är nyckeln till vårt arbete för att främja läkemedelssäkerheten av djurläkemedel.

Nu kan biverkningsanmälningar också lämnas in elektroniskt.

Mera information och blankett finns på vår webbplats http://www.nam.fi/svenska/industri/veterinarmedicinska_lakemedel/biverkningar_vet.html

Litteratur

1. Tjävle H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2004, del 1. Svensk Veterinärtidning 13, 2005: 23-29.

2. Olsén L, Ingvast-Larsson C, Broström H, Larsson P och Tjävle H. Low plasma esterase activity may be a risk factor for the acute adverse reactions to procaine benzylpenicillin in horses. J Vet Pharmacol Therap 29, 2006 suppl 1: 66-67.

Översättning Mats Forsskåhl